

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-145167

(43) 公開日 平成6年(1994)5月24日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 401/04	2 0 7	8829-4C		
	2 0 9	8829-4C		
A 61 K 31/47	ADU			
	ADY			
	ADZ	9360-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平4-321468

(22) 出願日 平成4年(1992)11月6日

(71) 出願人 000242622

北陸製薬株式会社

福井県勝山市猪野口37号1番地1

(72) 発明者 伊藤 安夫

福井県勝山市元町3丁目11-14

(72) 発明者 加藤 日出男

福井県福井市乾徳3丁目5-8

(72) 発明者 安田 信吾

福井県勝山市旭町2丁目6-5

(72) 発明者 加戸 典幸

福井県福井市二の宮2丁目29-5

(72) 発明者 吉田 敏彦

福井県吉田郡上志比村大月19-35

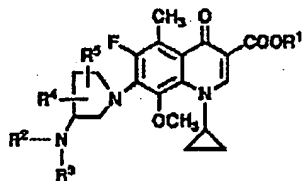
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 8-メトキシ-5-メチルキノリン-3-カルボン酸誘導体

(57) 【要約】

【構成】 次の一般式

【化1】



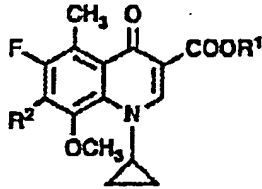
(式中、R¹ は水素原子又は低級アルキル基を、R² は水素原子、低級アルキル基又は低級アルカノイル基等を、R³ 及びR⁴ は同一若しくは異なって水素原子又は低級アルキル基を、R⁵ は低級アルキル基を表す。) で示される8-メトキシ-5-メチルキノリン-3-カルボン酸誘導体。

【効果】 これらの化合物は抗菌剤等として有用である。

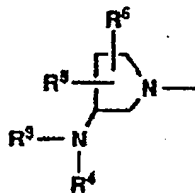
【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式

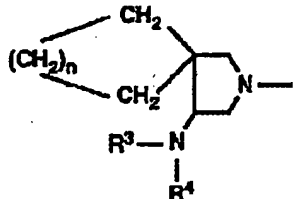
【化1】



(式中、R<sup>1</sup> は水素原子又は低級アルキル基を表し、R<sup>2</sup> は次の一般式  
【化2】



(式中、R<sup>3</sup> は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、ハロゲン低級アルカノイル基又はエステル型保護基を、R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> は同一若しくは異なって水素原子又は低級アルキル基を、R<sup>6</sup> は低級アルキル基を表す。) で示される基又は次の一般式  
【化3】

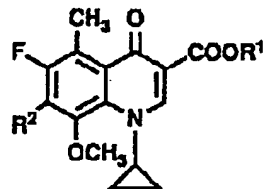


(式中、R<sup>3</sup> 及びR<sup>4</sup> は前述と同意義を表し、nは0～3の整数を表す。) で示される基を表す。) で示される8-メトキシ-5-メチルキノリン-3-カルボン酸誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩。

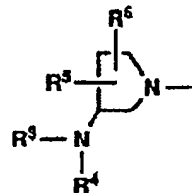
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は優れた抗菌作用、抗腫瘍作用及び抗エイズウィルス作用を有し、抗菌剤、抗腫瘍\*



(式中、R<sup>1</sup> は水素原子又は低級アルキル基を表し、R<sup>2</sup> は次の一般式  
【化5】



\* 剤及びエイズ治療剤として有用である新規な8-メトキシ-5-メチルキノリン-3-カルボン酸誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 キノリン環の7位に本発明に係るアミン類を有する8-メトキシ-5-メチルキノリン-3-カルボン酸誘導体はこれまで全く知られていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤は、6位に相当する位置にフッ素原子と隣接する7位にピペラジン誘導体が導入されたニューキノロンと総称される化合物が数多く発表され、全盛期を迎えている。

【0004】 しかしながら、臨床に供されている薬物の中では、高活性を示すとされるシプロフロキサシン(The Merck Index 11th Edition, 2315)においても、肺炎球菌やブドウ球菌等のグラム陽性菌に対する抗菌活性は十分とは言えず、また最近では、キノロン剤の多用によるキノロン耐性菌が臨床上問題になってきている。また本系統の薬剤の中にはある種の抗炎症剤との併用による痙攣の誘発、光に対する過敏性等の副作用、経口投与時における感染部位への低組織移行性等の改善すべき問題点も残されている。

【0005】 これらのことから、グラム陰性菌ばかりでなくグラム陽性菌にもバランスよく抗菌活性を示し、かつ安全性及び組織移行性の優れた合成抗菌剤の開発が強く望まれていた。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、前述の事情を鑑み鋭意研究した結果、本発明に係る新規な8-メトキシ-5-メチルキノリン-3-カルボン酸誘導体がこれらの課題を解決した優れた化合物であることを見出した。さらに、これら化合物は優れた抗腫瘍活性及び抗エイズウィルス活性を有することを見出し、本発明を完成させた。

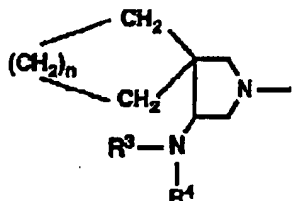
【0007】 即ち、本発明は次の一般式 (I)

【化4】

(I)

(式中、 $R^3$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、ハロゲン低級アルカノイル基又はエステル型保護基を、 $R^4$  及び $R^5$  は同一若しくは異なって水素原子又は低級アルキル基を、 $R^6$  は低級アルキル基を表す。) で示される基又は次の一般式

【化6】



(式中、 $R^3$  及び $R^4$  は前述と同意義を表し、 $n$  は0～3の整数を表す。) で示される基を表す。) で示される新規な8-メトキシ-5-メチルキノリン-3-カルボン酸誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩に関するものである。

【0008】本発明の前記一般式(I)中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  及び $R^6$  で示される低級アルキル基としては、たとえば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等が挙げられ、 $R^1$  で示される低級アルカノイル基としては、たとえば、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブチロイル基、トリメチルアセチル基等が、ハロゲン低級アルカノイル基としては、たとえば、フルオロアセチル基、ジフルオロアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基等が、エステル型保護基としては、たとえば、ベンジルオキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

【0009】本発明の前記一般式(I)で示される化合物は、所望に応じて薬理学的に許容しうる塩に変換することも、又は生成した塩から塩基又は酸を遊離させることもできる。

【0010】本発明の前記一般式(I)で示される化合物の薬理学的に許容しうる塩としては、酸付加塩又はアルカリ付加塩が挙げられ、酸付加塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、磷酸等の鉱酸塩、あるいは、酢酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、シュウ酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸、酒石酸等の有機酸塩が、アルカリ付加塩としては、たとえば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、銀、亜鉛、鉛、アンモニウム等の無機アルカリ塩、あるいは、エタノールアミン、*N,N*-ジアルキルエタノールアミン等の有機塩基の塩等が挙げられる。

【0011】本発明の前記一般式(I)で示される化合物は、1個又は複数個の不斉炭素原子を有しており、いくつかの立体異性体が存在し得るが、本発明にはこれら

異性体及びその混合物も包含される。

【0012】本発明の8-メトキシ-5-メチルキノリン-3-カルボン酸誘導体の好ましい態様としては下記の化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの例に限定されることはない。

- (1) 7-(3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 10 (2) 7-(シス-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (3) 7-(トランス-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (4) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-7-(4-メチル-3-メチルアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (5) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-7-(シス-4-メチル-3-メチルアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (6) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-7-(トランス-4-メチル-3-メチルアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 30 (7) 1-シクロプロピル-7-(3-ジメチルアミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (8) 1-シクロプロピル-7-(シス-3-ジメチルアミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (9) 1-シクロプロピル-7-(トランス-3-ジメチルアミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (10) 7-(3-アミノ-4, 4-ジメチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- (11) 7-(*(S)*-3-アミノ-4, 4-ジメチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
- 50 (12) 7-(*(R)*-3-アミノ-4, 4-ジメチル

5

-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フル  
 オロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-  
 4-オキソキノリン-3-カルボン酸

(13) 1-シクロプロピル-7-(4, 4-ジメチル  
 -3-メチルアミノ-1-ピロリジニル)-6-フル  
 オロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-4  
 -オキソキノリン-3-カルボン酸

(14) 1-シクロプロピル-7-(S)-4, 4-  
 ジメチル-3-メチルアミノ-1-ピロリジニル)-6  
 -フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メ  
 チル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 10

(15) 1-シクロプロピル-7-(R)-4, 4-  
 ジメチル-3-メチルアミノ-1-ピロリジニル)-6  
 -フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メ  
 チル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

(16) 1-シクロプロピル-7-(4, 4-ジメチル  
 -3-ジメチルアミノ-1-ピロリジニル)-6-フル  
 オロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-  
 4-オキソキノリン-3-カルボン酸

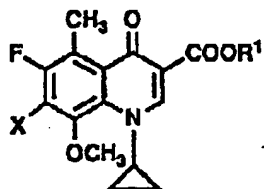
(17) 1-シクロプロピル-7-(S)-4, 4-  
 ジメチル-3-ジメチルアミノ-1-ピロリジニル)-  
 6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-  
 メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 20

(18) 1-シクロプロピル-7-(R)-4, 4-  
 ジメチル-3-ジメチルアミノ-1-ピロリジニル)-  
 6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-  
 メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

(19) 7-(7-アミノ-5-アザスピロ[2, 4]  
 ヘプタン-5-イル)-1-シクロプロピル-6-フル  
 オロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-  
 4-オキソキノリン-3-カルボン酸 30

(20) 7-(S)-7-アミノ-5-アザスピロ  
 [2, 4]ヘプタン-5-イル)-1-シクロプロピル  
 -6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-  
 -メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

(21) 7-(R)-7-アミノ-5-アザスピロ\*



(式中、R<sup>1</sup> は前述と同意義を表し、Xはハロゲン原子  
 を表す。)で示される8-メトキシ-5-メチルキノ  
 リン-3-カルボン酸誘導体と、次の一般式 (III)

R<sup>2</sup> -H (III)

(式中、R<sup>2</sup> は前述と同意義を表す。)で示されるピロ  
 リジン誘導体とを、溶媒中塩基の存在下又は非存在下で  
 反応させることにより製造することができる。

【0015】本製造方法において使用される溶媒として 50

6

\* [2, 4]ヘプタン-5-イル)-1-シクロプロピル  
 -6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-  
 -メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

(22) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-  
 ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-7-(7-メチ  
 ルアミノ-5-アザスピロ[2, 4]ヘプタン-5-イ  
 ル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

(23) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-  
 ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-7-(S)-  
 7-メチルアミノ-5-アザスピロ[2, 4]ヘプタン  
 -5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

(24) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-  
 ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-7-(R)-  
 7-メチルアミノ-5-アザスピロ[2, 4]ヘプタン  
 -5-イル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

(25) 1-シクロプロピル-7-(7-ジメチルアミ  
 ノ-5-アザスピロ[2, 4]ヘプタン-5-イル)-  
 6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-  
 -メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

(26) 1-シクロプロピル-7-(S)-7-ジメ  
 チルアミノ-5-アザスピロ[2, 4]ヘプタン-5-  
 イル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキ  
 シ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

(27) 1-シクロプロピル-7-(R)-7-ジメ  
 チルアミノ-5-アザスピロ[2, 4]ヘプタン-5-  
 イル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキ  
 シ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

【0013】本発明の前記一般式 (I) で示される新規  
 な8-メトキシ-5-メチルキノリン-3-カルボン酸  
 誘導体は以下の製造方法により製造することができ  
 るが、該化合物の製造方法はこれらの方法に限定され  
 るわけではない。

【0014】本発明に係る化合物の製造方法の第一の様  
 式によれば、前記一般式 (I) で示される化合物は、次  
 の一般式 (II)

【化7】

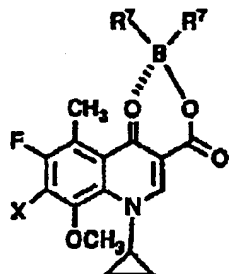
(II)

は、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、たと  
 えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソ  
 プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、ア  
 セトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メ  
 チル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサ  
 メチルホスフォリクトリアミド等の非プロトン性極性  
 溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、  
 ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン等の有機塩基

7

あるいはこれらの混合溶媒等が挙げらる。

【0016】本製造方法において使用される塩基としては、たとえば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕-7-ウンデセン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられ、又、反\*



(IV)

(式中、Xは前述と同意義を表し、R' はハロゲン原子、脂肪族アシルオキシ基、任意にハロゲン原子で置換された脂肪族アシルオキシ基又は芳香族アシルオキシ基を表す。)で示されるホウ酸誘導体と、前記一般式(II)で示されるピロリジン誘導体とを、溶媒中塩基の存在下又は非存在下で反応させた後、さらに、必要に応じて、塩基の存在下あるいは非存在下、プロトン性極性溶媒を用いた処理による脱キレート化を行うことにより製造することができる。

【0018】本製造方法において、一般式(IV)で示される化合物と一般式(III)で示される化合物との反応に使用される溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスフォリックトリアミド等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン等の有機塩基、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン含有炭化水素系溶媒あるいはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0019】本製造方法において使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕-7-ウンデセン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられ、反応は氷冷下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

【0020】また、脱キレート化反応において使用されるプロトン性極性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒又は水、さらにはこれらの混合溶媒、あるいはアセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスフォリックトリアミ

8

\* 応は氷冷下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

【0017】本発明に係る化合物の製造方法の第二の様式によれば、前記一般式(I)で示される化合物は、次の一般式(IV)

【化8】

ド、ベンゼン、トルエン、ピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等の溶媒とメタノール又は水との混合溶媒等が挙げられ、反応は氷冷下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

【0021】本発明に係る化合物の製造方法の第三の様式によれば、前記一般式(I)で示される化合物のうちR<sup>1</sup>が水素原子である化合物は、前記一般式(I)で示される化合物のうちR<sup>1</sup>が低級アルキル基である化合物を、加水分解することにより製造することができる。

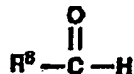
【0022】この加水分解はそれ自体公知の方法で、酸又はアルカリを用いて行われ、酸性加水分解には塩酸、硫酸等の酸を、アルカリ性加水分解には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリを用い、これら酸又はアルカリは水溶液、もしくは、メタノール、エタノール、n-ブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノール等の有機溶媒、あるいは含水有機溶媒による溶液として反応に用いることができ、反応は室温から溶媒の加熱還流温度下において行われる。

【0023】本発明に係る化合物の製造方法の第四の様式によれば、前記一般式(I)で示される化合物のうち、R<sup>2</sup>が水素原子である化合物は、前記一般式(I)で示される化合物のうちR<sup>2</sup>が低級アルカノイル基、ハロゲン低級アルカノイル基である化合物を加水分解するか、又はR<sup>2</sup>がエステル型保護基である化合物を無溶媒あるいは溶媒中カチオンスカベンジャーの存在下あるいは非存在下、酸で処理し脱保護することにより製造することができる。

【0024】この加水分解はそれ自体公知の方法で、酸又はアルカリを用いて行われ、酸性加水分解には塩酸、硫酸等の酸を、アルカリ性加水分解には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリを用い、これら酸又はアルカリは水溶液、もしくは、メタノール、エタノール、n-ブタノール、sec-ブタノール、tert-ブタノール等の有機溶媒、あるいは含水有機溶媒による溶液として

反応に用いることができ、反応は室温から溶媒の加熱還流温度下において行われる。

【0025】又、エステル型保護基の脱保護反応において使用される溶媒としては、たとえば、酢酸、酢酸エチル、ジオキサン、水、メタノール、エタノールあるいはこれらの混合溶媒等が挙げられ、カチオンスカベンジャーとしては、たとえば、アニソール、チオアニソール等が挙げられ、酸としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられ、反応は氷冷下から\*



(式中、R<sup>5</sup> は水素原子又は低級アルキル基を表す。)で示されるアルデヒド化合物とを、ギ酸の存在下に反応させることにより製造することができる。

【0027】本製造方法のうちハロゲン低級アルキルを用いる場合の溶媒としては、たとえば、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトン、エタノール、テトラヒドロフラン、ベンゼン、クロロホルム等が挙げられ、塩基としては、たとえば、トリエチルアミン、炭酸カリウム等

【0028】又、本製造方法のうちアルデヒド化合物を用いる場合の前記一般式(V)で示されるアルデヒド化合物としては、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド等が挙げられ、ホルムアルデヒドはホルムアルデヒド水溶液(ホルマリン)として使用することが好ましく、又、アセトアルデヒド及びプロピオンアルデヒドを使用する時は、ニトロベンゼンを溶媒として用いることが好ましい。

【0029】本製造方法において、出発原料となった化合物のうち前記一般式(II)で示される化合物は、WO90-6305号に開示されている公知の化合物である。

【0030】この様にして製造される前記一般式(I)で示される新規な8-メトキシ-5-メチルキノリン-3-カルボン酸誘導体、及びその薬理学的に許容しうる塩を有効成分とする医薬は、通常、カプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等の経口投与剤、あるいは注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、点耳剤又は外用剤として投与される。これらの製剤は、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造できる。すなわち経口剤および坐剤にあつては、賦形剤(乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等)、崩壊剤(カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク等)、コーティング剤(ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等)、基剤(ポリエチレングリコール、ハードファット等)等の製剤用成分が、注射剤あるいは点眼、点耳

\*室温までの温度範囲で行われる。

【0026】本発明に係る化合物の製造方法の第五の様式によれば、前記一般式(I)で示される化合物のうちR<sup>3</sup>又は/及びR<sup>4</sup>が低級アルキル基である化合物は、前記一般式(I)中、R<sup>3</sup>又は/及びR<sup>4</sup>が水素原子である化合物とハロゲン低級アルキルとを、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下で反応させるか、もしくは、次の一般式(V)

【化9】

(V)

剤にあつては水性あるいは用時溶解型剤を構成しうる溶解剤ないし溶解補助剤(注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等)、pH調節剤(無機又は有機の酸あるいは塩基)、等張化剤(食塩、ブドウ糖、グリセリン等)、安定化剤等の製剤成分が、又、眼軟膏剤、外皮用剤にあつては、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤として適切な製剤成分(白色ワセリン、マクロゴール、グリセリン、綿布等)が使用される。

【0031】本剤の治療患者への投与量は、患者の症状にもよるが、通常成人の場合、一日量として、経口投与で10~1000mg程度、非経口投与で1~500mg程度である。

【0032】

【実施例】以下、本発明を実施例によって説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0033】実施例1

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-7-(4-メチル-3-トリフルオロアセチルアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキシキノリン-3-カルボン酸

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-4-オキシキノリン-3-カルボン酸 2.50g, 4-メチル-3-トリフルオロアセチルアミノピロリジン・塩酸塩 2.82g 及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 3.08gのアセトニトリル50mlの混合物を19時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水50mlを加え、攪拌下10%塩酸でpH3とした。析出結晶を吸引濾取し、淡黄褐色結晶4.17gを得た。この結晶をカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール 50:1~10:1)で精製して、淡黄褐色結晶2.46gを得た。塩化メチレン-ジエチルエーテルの混液から再結晶して、融点211.5~213.5℃の淡黄褐色針状晶を得た。

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

理論値 C, 54.43; H, 4.78; N, 8.66

実験値 C, 54.11; H, 4.70; N, 8.60

【0034】実施例1の方法に準拠して、実施例2~4

の化合物を得た。

【0035】実施例2

1-シクロプロピル-7-(S)-4,4-ジメチル-3-トリフルオロアセチルアミノ-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

(S)-4,4-ジメチル-3-トリフルオロアセチルアミノピロリジン・塩酸塩  $[\alpha]_D^{20} + 24.7^\circ$  (c=0.1, MeOH) を用いて合成した。

性状 微黄色針状晶 (MeOH)

融点 268~270℃

元素分析値  $C_{23}H_{25}F_3N_3O_5$

理論値 C, 55.31; H, 5.05; N, 8.41

実験値 C, 55.15; H, 4.94; N, 8.36

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} + 84.8^\circ$  (c=0.1, MeOH)

【0036】実施例3

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-7-(R)-7-トリフルオロアセチルアミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプタン-5-イル)キノリン-3-カルボン酸

(R)-7-トリフルオロアセチルアミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプタン・塩酸塩  $[\alpha]_D^{20} - 55.7^\circ$  (c=0.1, EtO) を用いて合成した。

性状 微褐色針状晶 (EtCN)

融点 208~210℃

元素分析値  $C_{23}H_{25}F_3N_3O_5$

理論値 C, 55.53; H, 4.66; N, 8.45

実験値 C, 55.55; H, 4.69; N, 8.55

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} + 162.0^\circ$  (c=0.1, MeOH)

【0037】実施例4

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-4-オキソ-7-(S)-7-トリフルオロアセチルアミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプタン-5-イル)キノリン-3-カルボン酸

(S)-7-トリフルオロアセチルアミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプタン・塩酸塩  $[\alpha]_D^{20} + 54.9^\circ$  (c=0.1, EtO) を用いて合成した。

性状 淡褐色針状晶 (EtCN)

融点 207~209℃

元素分析値  $C_{23}H_{25}F_3N_3O_5$

理論値 C, 55.53; H, 4.66; N, 8.45

実験値 C, 55.50; H, 4.65; N, 8.59

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} - 162.3^\circ$  (c=0.1, MeOH)

【0038】実施例5

7-(3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-7-(4-メチル-3-トリフルオロアセチルアミノ-1-ピロリジニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 2.0g, 水酸化カリウム 1.50g 及び水 15ml の混合物を1時間室温攪拌した。反応液を10%塩酸でpH8とし、析出結晶を吸引濾取後、10%水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、自然濾過後10%塩酸でpH8とした。析出結晶を、吸引濾取し、融点 216~218.5℃ (分解) の淡黄色結晶

1.27gを得た。

元素分析値  $C_{20}H_{24}FN_3O_4$

理論値 C, 61.69; H, 6.21; N, 10.79

実験値 C, 61.48; H, 6.10; N, 10.71

【0039】実施例5の方法に準拠して、実施例6~8の化合物を得た。

【0040】実施例6

7-(S)-3-アミノ-4,4-ジメチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・塩酸塩

性状 淡黄色結晶 (EtOH-EtO)

融点 218.5~221.5℃ (分解)

元素分析値  $C_{21}H_{26}FN_3O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$

理論値 C, 55.08; H, 6.38; N, 9.18

実験値 C, 55.04; H, 6.04; N, 8.83

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} + 50.1^\circ$  (c=0.1, DMF)

【0041】実施例7

7-(R)-7-アミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプタン-5-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・塩酸塩

性状 淡黄色針状晶 (EtOH)

融点 190~194℃ (分解)

元素分析値  $C_{21}H_{24}FN_3O_4 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$

理論値 C, 56.44; H, 5.86; N, 9.40

実験値 C, 56.33; H, 5.64; N, 9.20

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} + 144.4^\circ$  (c=0.1, MeOH)

【0042】実施例8

7-(S)-7-アミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプタン-5-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸・塩酸塩

性状 淡黄色針状晶 (EtOH)

融点 190~194℃ (分解)

元素分析値  $C_{21}H_{24}FN_3O_4 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$

理論値 C, 56.44; H, 5.86; N, 9.40

実験値 C, 56.44; H, 5.69; N, 9.11

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} - 148.7^\circ$  (c=0.1, MeOH)

【0043】

【発明の効果】この様にして製造される前記一般式  
(I)で示される新規な8-メトキシ-5-メチルキノ  
リン-3-カルボン酸誘導体及びその薬理学的に許容し

うる塩は、優れた抗菌作用を有し、また抗腫瘍作用及び  
抗エイズウイルス作用を持つことから医薬として極めて  
有用である。

---

フロントページの続き

(72)発明者 山本 陽一

石川県七尾市八田町ウ部72番地